



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2021年10月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

第12卷第5期

电话：029-85323537

版权所有

网址：<http://pharmacy.xjtu.edu.cn>

翻印必究

药师之窗

中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识（节选）

细菌耐药已经成为全球公共卫生领域的重大挑战，多重耐药（multidrug resistance, MDR）、广泛耐药（extensive drug resistance, XDR）、甚至全耐药（pandrug resistance, PDR）细菌的出现和流行给人类健康带来了巨大威胁。在临床面临的诸多耐药菌中，最重要的是碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌，尤其是近年迅速增加的碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌（carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE）。自2001年美国首次报道碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌以来，CRE在全球范围内快速播散，2019年美国疾病预防控制中心（CDC）将CRE列为耐药菌威胁人类健康的“紧急威胁”级病原菌。CRE感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和（或）长期反复使用广谱抗菌药物的患者，预后差，尤其是CRE血流感染患者，其病死率高达50%以上。面对CRE感染，虽有新的有效抗菌药物不断被开发，但现有有效治疗药物少且其临床研究数据非常有限，尤其是缺乏大样本随机对照临床研究资料。抗菌药物单药（尤其是多黏菌素和替加环素）治疗的疗效不能令人满意，往往需要联合用药。2017年，WHO将CRE列为最需要新抗菌药物的耐药菌。因此如何诊治和防控CRE感染已成为当前抗感染领域最为棘手的问题。为规范CRE感染诊治和防控，我国抗感染相关领域的临床专家、临床微生物学专家、临床药理学专家和感控专家等，在综合国内外该领域的最新研究成果的基础上，经反复讨论修改后形成本共识。希望本共识对提高我国CRE感染诊治与防控水平有所帮助。本共识适用于CRE感染诊治和防控的专业指导，不是医疗法律依据。

一、CRE感染治疗原则、主要治疗药物和给药方案

（一）CRE感染的抗菌治疗原则

（1）临床无菌标本分离到CRE，多为致病菌，病死率高，应及时给予有效的抗菌治疗，如为血流感染，应尽力寻找、积极处理感染源。如为非无菌体液分离到CRE需区分定植还是感染。（2）抗感染治疗包括单药治疗和联合治疗，由于CRE有效治疗药物有限，应尽可能根据药敏结果结合感染部位选择抗菌治疗方案。单药治疗可根据感染部位抗菌药物浓度、抗菌药物特点及MIC值选择敏感抗菌药物。但CRE感染常需联合使用抗菌药物，尤其是血流感染（目前除头孢他啶/阿维巴坦敏感的可以单药治疗）、中枢神经系统感染和同时存在多部位感染的患者。（3）根据PK/PD原理设定给药方案，如增加给药剂量、延长某些抗菌药物的滴注时间等。（4）肝肾功能异常者、老年人，抗菌药物的剂量应做适当调整。（5）抗菌药治疗的疗程取决感染部位、感染严重程度、基础疾病、药物对CRE的抗菌活性以及感染源控制等多方面因素，疗程一般较长。

（二）CRE感染主要治疗药物

体外药敏结果显示，CRE通常只对替加环素、多黏菌素和新型β-内酰胺酶抑制剂复方制剂如头孢他啶/阿维巴坦等敏感性高，对绝大部分β-内酰胺类抗生素包括碳青霉烯类均高度耐药，对喹诺酮类也高度耐药，对氨基糖苷类耐药性不一。将常用CRE感染治疗的抗菌药物简述如下。

1. 多黏菌素：多黏菌素属阳离子多肽类抗菌药物，临床应用的主要是多黏菌素B硫酸盐（polymyxin B sulfate）、多黏菌素E硫酸盐（polymyxin E sulfate）和多黏菌素E甲磺酸盐（colistimethate sodium, CMS）。在肾功能正常患者中多黏菌素E甲磺酸钠给药方案为多黏菌素E基质（CBA）2.5~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分2~4次静滴。多黏菌素B硫酸盐给药方案为1.5~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹，

分2次静脉滴注。硫酸黏菌素(多黏菌素E硫酸盐)推荐剂量为每日100万~150万单位(相当于58.8~88.8 mg多黏菌素E基质),分2~3次静脉滴注,剂量不得超过每日150万单位。上述3个品种的多黏菌素均建议首次给予负荷剂量,部分患者可在静脉给药的同时脑室内给药治疗中枢神经系统CRE感染和雾化吸入治疗CRE肺炎。肾功能不全者CMS需调整剂量。来自中国CRE协作网研究显示多黏菌素对CRE的体外敏感率超过90%,SENTRY监测数据(2010-2013年)同样表明多黏菌素对产KPC酶肠杆菌科细菌敏感率为87.8%。多黏菌素被推荐用于CRE不同部位感染的治疗,如血流感染、呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)、腹腔感染、中枢神经系统感染等。本类药物不推荐单独应用。对于老年人、肾功能受损等患者,需监测肾功能。由于CMS在尿液中Colistin浓度较高,被推荐用于CRE尿路感染的治疗。

2. 替加环素:替加环素属时间依赖性、长抗菌药物后效应的药物。常规给药方案为首剂100 mg静脉滴注,继之50 mg每12小时1次静脉滴注。CRE对替加环素体外敏感率为40.2%~95.9%。鉴于替加环素药敏存在较大的地区差异性,建议各地根据药敏结果合理选用。近期一项随机对照研究显示,提高替加环素给药剂量,即首剂给药200 mg静脉滴注,之后100 mg每12小时1次静脉滴注,能提高该药治疗医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)的临床有效率和微生物清除率。替加环素可用于确诊或高度怀疑CRE所致的HAP(包括VAP),皮肤软组织感染和腹腔感染。一般推荐两药或三药联合,常与多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合。由于在血液和脑脊液中浓度低,该药不常规推荐用于CRE血流感染和中枢神经系统感染。

3. 磷霉素:磷霉素可抑制细菌细菌壁的合成,与多种抗菌药物联合应用时呈协同作用。磷霉素对于CRE菌株具有一定抗菌活性,国外报道产KPC酶肺炎克雷伯菌对磷霉素敏感率高达93%,国内报道敏感率大约在45%。目前临床使用的磷霉素制剂有磷霉素氨丁三醇口服制剂及磷霉素钠注射剂。磷霉素是一种疏水性小分子,口服剂型常规剂量下血液中浓度不高,磷霉素氨丁三醇口服3 g, 2 h后血药峰浓度仅为22~32 mg/L,不适用于全身系统性感染。该药主要以原形从肾脏排泄,尿液中浓度高,口服主要用于治疗尿路感染。磷霉素钠注射剂单用仅适用于尿路感染,联合其他抗菌药物(包括多黏菌素、替加环素、氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素等)可用于CRE所致的肺部感染、腹腔感染、血流感染等治疗。肾功能正常患者推荐使用较大剂量,常规推荐方案为3~4 g每8小时1次

或每6小时1次。国外文献推荐用于CRE等耐药菌感染治疗时,最大剂量可用至24 g/d(6 g每6小时或8 g每8小时1次)。

4. 半合成四环素类:米诺环素口服吸收后,生物利用度高达95%。蛋白结合率为76%,药物可渗透到大多数组织和体液中,且可以进入细胞内。米诺环素脂溶性高,相比于其他四环素类药物,易透过血脑屏障,在中枢神经系统感染时药物在脑脊液中可达较高浓度。体外药敏显示CRE对米诺环素的敏感率为41.2%,利用蒙特卡洛模拟研究结果提示增加米诺环素剂量每天至200 mg能获得更好的临床治疗反应。国内无米诺环素注射剂,米诺环素口服首剂200 mg,以后100 mg每12小时1次;或在首次用量后,50 mg每6小时1次。多西环素国内有口服和静脉制剂,口服吸收完全。72 h内约40%原形药物经肾排泄,尿液浓度高,适合于治疗尿路感染。成人推荐剂量为首日100 mg每12小时1次,以后100 mg每天1次,对于较为严重的感染如慢性尿路感染,推荐采用100 mg每12小时1次。相比于米诺环素,多西环素透过血脑屏障的能力弱,脑脊液浓度低。

5. 氨基糖苷类:常用氨基糖苷类主要包括阿米卡星、异帕米星、妥布霉素和庆大霉素,属浓度依赖性抗菌药物,对革兰阴性杆菌的抗菌药物后效应较长。建议每日1次给药方案,常用剂量为庆大霉素和妥布霉素5 mg/kg、阿米卡星15 mg/kg和异帕米星8 mg/kg(严重者15 mg/kg)。治疗严重感染时,不论肾功能状况均应给予首次负荷剂量以保证迅速达到有效浓度。CRE对氨基糖苷类敏感性存在差异,2018年CHINET显示CRE对庆大霉素和阿米卡星的耐药率差异显著,大肠埃希菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药率分别约为3%和40%,克雷伯菌属细菌差异较小分别约为18%和32%,台湾地区报告产KPC-2肺炎克雷伯菌对庆大霉素、阿米卡星敏感率分别为60%和69%。氨基糖苷类常联合其他抗菌药物如碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂或替加环素治疗CRE引起的重症感染。

6. 碳青霉烯类:CRE属于碳青霉烯类耐药的细菌,本类药物不推荐常规选用。近年来体外模拟及部分临床数据表明,对碳青霉烯类抗生素MIC \leq 8 mg/L的CRE感染可通过加大剂量(如美罗培南2 g每8小时1次)并延长静脉滴注时间至4 h,可使血药浓度高于MIC的时间(T $>$ MIC)延长,取得一定的临床疗效。我国现有的流行病学数据表明CRE菌株对碳青霉烯类抗生素的MIC $>$ 8 mg/L的超过80%,因此不作为CRE经验性治疗药物选择。

7. 新的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂:近年来,多个新型酶抑制剂复方制剂相继应

用于临床,包括头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦等。(1) 头孢他啶/阿维巴坦:阿维巴坦为三乙炔二胺类(DABCOs)酶抑制剂,能够抑制包括碳青霉烯酶在内的A类、C类 β -内酰胺酶,同时还对某些D类酶(OXA-10, OXA-48)具有抑制作用,但是对B类 β -内酰胺酶(金属酶)无效。头孢他啶/阿维巴坦对于包括产KPC酶在内的多重耐药革兰阴性杆菌均具有良好的抗菌活性,敏感率超过90%,是第一个可用于产KPC酶肠杆菌科细菌感染治疗的新型 β -内酰胺抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂。头孢他啶/阿维巴坦为目前国内唯一上市的新型 β -内酰胺抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,其配比为4:1(头孢他啶2g,阿维巴坦0.5g)。国家药品监督管理局批准的适应证包括成人复杂性腹腔感染,HAP和VAP,治疗方案选择有限的成人患者中肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌引起的感染。此外,FDA还批准该药用于复杂性尿路感染。头孢他啶/阿维巴坦常规推荐给药方案为2.5g每8小时1次,输注时间2h。治疗腹腔感染时,应联合硝基咪唑类药物。(2) 氨曲南/阿维巴坦:目前,氨曲南/阿维巴坦复方制剂临床试验已进入临床III期,主要适应证为产金属酶肠杆菌科细菌所致的严重感染。氨曲南是治疗革兰阴性杆菌感染的单环类 β -内酰胺类抗生素,对金属酶稳定,与阿维巴坦联合后对产A类、B类以及C类 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌均显示一定的抗菌活性。(3) 美罗培南/法硼巴坦:法硼巴坦属于硼酸复合物的新一代酶抑制剂,能够抑制包括碳青霉烯酶在内的A类、C类 β -内酰胺酶,对B类和D类 β -内酰胺酶无效。美罗培南/法硼巴坦于2017年8月由FDA批准上市,其配比为1:1(美罗培南2.0g,法硼巴坦2.0g),FDA已批准的适应证为成人复杂性尿路感染,推荐剂量为4.0g每8小时1次,输注3h。目前该药正在进行CRE感染所致HAP,VAP及血流感染等严重感染的III期临床研究。(4) 亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦:雷利巴坦结构与阿维巴坦类似,属于DABCOs酶抑制剂,能够抑制包括碳青霉烯酶在内的A类、C类 β -内酰胺酶,但不能抑制B类和D类酶的活性。亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦于2019年7月被FDA批准上市,其配比为2:2:1(亚胺培南0.5g,西司他丁0.5g,雷利巴坦0.25g)。主要适应证为复杂性尿路感染、复杂性腹腔感染、HAP及VAP。推荐给药剂量为0.5g(以亚胺培南计算)每6小时1次,静脉滴注0.5h。

(三) 联合用药

对CRE有较好抗菌活性的药物单药使用时各自存在局限性,如多黏菌素易发生异质性耐药,且有明

显的肾脏和神经系统毒性,肺组织渗透性低;替加环素血液浓度较低且为抑菌剂;氨基糖苷类治疗效果欠佳且耳肾毒性较大;头孢他啶/阿维巴坦对产金属酶菌株感染无效等。此外,随着临床广泛应用,CRE对多黏菌素、替加环素等药物的耐药率也呈上升趋势。研究表明多种体外有协同或相加作用的抗菌药物联合可能会更快速控制感染和遏制耐药发生,并且联合用药也可适当降低毒性较高的药物的剂量,以减少其不良反应。现有临床研究表明CRE感染联合治疗可能有更多的获益,尤其是对于严重感染患者联合治疗病死率明显低于单药治疗。但目前评估联合用药对CRE感染有效性的研究多为体外协同试验和回顾性临床研究结果,尚缺乏大规模临床前瞻随机对照研究结果。现将CRE感染常应用的抗菌药物联合方案简介如下。

1. 多黏菌素为基础的联合:体外协同试验的结果表明多黏菌素与碳青霉烯类、替加环素、磷霉素、利福平、氨基糖苷类联合均有一定的协同抗菌作用。临床研究报道多黏菌素联合其他抗菌药物治疗CRE感染(如肺炎、血流感染、腹腔感染)的临床有效率为40%~100%,微生物清除率为25%~64%。多黏菌素雾化吸入联合静脉使用治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致肺炎的临床有效率要显著高于单独静脉使用治疗的患者。多黏菌素联合碳青霉烯类治疗产碳青霉烯肺炎克雷伯菌血流感染的病死率为20%~67%,低于多黏菌素单药治疗。目前对于CRE引起的严重感染常推荐多黏菌素与替加环素、碳青霉烯类、磷霉素或氨基糖苷类联合方案,但应注意多黏菌素与氨基糖苷类联合会增加肾毒性和神经系统毒性。

2. 替加环素为基础的联合:替加环素与多黏菌素有较好的协同抗菌作用,即使对多黏菌素耐药的菌株,两者间也可有协同作用。一般可推荐替加环素与多黏菌素、碳青霉烯类、磷霉素或氨基糖苷类联合治疗CRE感染。一项荟萃分析表明,替加环素联合治疗CRE感染病死率要低于其单药治疗。

3. 以碳青霉烯类为基础的联合:CRE对碳青霉烯类抗菌药物耐药程度不一,当对碳青霉烯类抗生素的MIC \leq 8mg/L时,以碳青霉烯类为基础的联合方案对CRE有较好的协同作用,含碳青霉烯类的两药或三药联合方案要优于替加环素、多黏菌素或磷霉素的单药应用;当菌株对碳青霉烯类的MIC $>$ 8mg/L时,不再建议选用含碳青霉烯类的联合用药方案。体外研究表明双碳青霉烯类(多利培南或美罗培南联合厄他培南)联合可增强抗菌作用,临床亦有双碳青霉烯类成功治疗CRE感染的案例报道。

4. 其他联合:氨曲南对金属酶稳定,以氨曲南为基础的联合用药常用于产金属酶的CRE感染。体外

研究表明氨基糖苷类/阿维巴坦对产金属酶菌株有协同作用,临床研究提示两者联合治疗产金属酶CRE血流感染的病死率要显著低于其他治疗方案。此外,磷霉素联合氨基糖苷类对CRE也有效。

综上所述,现有研究表明,除头孢他啶/阿维巴坦单药治疗敏感菌株引起的感染与联合用药疗效类似外,有效的抗菌药物联合是治疗CRE感染的重要手段,具体联合方案参考表1。可根据药敏结果、感染部位、感染严重程度、基础疾病、抗菌药物的PK/PD与药物不良反应等选择最佳治疗方案。

表1 CRE感染联合抗菌方案推荐

联合抗菌方案
两药联合
多黏菌素为基础的联合
多黏菌素+碳青霉烯类 (MIC≤8 mg/L)
多黏菌素+替加环素/米诺环素
多黏菌素+磷霉素
替加环素为基础的联合
替加环素+碳青霉烯类 (MIC≤8 mg/L)
替加环素+氨基糖苷类
替加环素+磷霉素
替加环素+多黏菌素
碳青霉烯类为基础的联合 (MIC≤8 mg/L)
碳青霉烯类+多黏菌素
碳青霉烯类+替加环素
碳青霉烯类+氨基糖苷类
碳青霉烯类+喹诺酮类
其他联合
氨基糖苷类+替加环素
双碳青霉烯类 (厄他培南联合美罗培南、多利培南等)
氨基糖苷类+头孢他啶/阿维巴坦
磷霉素+氨基糖苷类
三药联合
替加环素+多黏菌素+碳青霉烯类 (MIC≤8 mg/L)

注: CRE为碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌; MIC为最低抑菌浓度

二、CRE感染和定植的危险因素

CRE主要定植部位包括下消化道、口咽、皮肤和泌尿道,许多研究均证实积极监测耐药菌定植在控制其暴发流行中的重要性。目前,美国CDC及欧洲临床微生物协会推荐首选的筛查部位是肠道来源样本(包括粪便与直肠拭子)。对CRE肠道定植患者进行早期快速识别,是监测并预防CRE在院内流行和播散的重要措施。而在血液肿瘤患者、器官移植患者及危重症患者等高危人群中,肠道CRE定植比例显著增加。研究显示,血液肿瘤患者肠道CRE定植率为8.8%,骨髓移植患者的直肠拭子CRE分离率高达11.4%~41.8%,而危重症患者的CRE肠道定植率为6.8%~45.4%。CRE肠道定植最重要的危险因素是碳青霉烯类抗生素的暴露和入住ICU,病房之间的转运,住院时间延长,以及与CRE定植患者同一病房。

CRE感染通常是医院获得性感染,但也有极少数

病例发生于社区。CRE感染的危险因素主要包括:(1)既往多次或长期住院;(2)入住ICU;(3)接受过侵入性检查或治疗;(4)近期接受过手术治疗;(5)血液肿瘤等免疫力低下患者;(6)严重的基础疾病;(7)应用过多种抗菌药物(喹诺酮类、第三代或第四代头孢菌素以及碳青霉烯类);(8)CRE的定植等。值得注意的是,人群肠道CRE定植与感染的关系尤为密切,其中危重症患者定植继发感染比例可高达29%。因此,肠道CRE定植是危重症及血液肿瘤等患者继发感染的重要高危因素。

三、CRE医院感染防控

CRE是医院获得性感染的重要病原菌,其传播方式主要为接触传播,故基本的防控措施还是手卫生和接触隔离。感染防控措施的制定要依据CRE在该地区或医疗机构的检出水平高低,同时需与抗菌药物临床管理相结合共同阻止CRE在院内播散。

1. 主动监测并及时隔离:入住ICU的高危患者,如老年、长期使用抗菌药物等应采集气道分泌物、直肠拭子或粪便标本采用常规或者快速诊断方法,筛查是否携带CRE,如携带则应尽快隔离。

2. 实验室尽早报告:实验室应针对CRE制定危急值报告制度,一旦发现,早期电话报告临床及感染管理部门,及时采取防控措施并进行跟踪随访。

3. 加强接触隔离措施落实:对于所有定植或感染该菌的患者均应进行接触隔离,包括尽量单间隔离、门口悬挂隔离标识、减少设备共用、个人防护等,接触不同患者应更换防护用品。为避免引起交叉传播,尽量避免感染者进行转院,并减少外出;如需外出检查,应做好相应的接触隔离措施。

4. 严格的手卫生:应提供充足及规范的手卫生硬件设施,加强对医务人员手卫生依从性的监测并及时反馈,不断持续改进。可能发生血液、体液暴露时应佩戴手套,不同患者间应更换手套同时进行手卫生。

5. 加强环境清洁消毒:定植或感染CRE患者,应增加环境清洁消毒的频次,建议至少每天3次,清洁用具应规范复用。对于床单元终末消毒,建议采用过氧化氢消毒机等终末消毒设备;每季度监测ICU环境物体清洁消毒效果。

6. 去定植:主动筛查发现CRE定植患者,目前无明确循证依据证明何种去定植方法有效。特殊情况下可根据定植部位选择性采取去定植措施,例如抗菌药物、噬菌体和粪菌移植等方式。

7. 规范的抗菌药物应用:遵循《抗菌药物临床应用指导原则》,合理选用抗菌药物,包括选用时机、品种和疗程等,尽量减少广谱抗菌药物尤其是碳青霉烯类抗生素的使用等。

摘自 俞云松,陈佰义,陈郑礼,等. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2021,101(36):2850-2860.